

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	471375	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	3 Julio 1978	

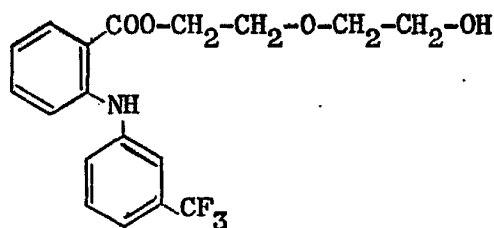
471375

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la obtención de un derivado antranílico del dietilenglicol".		
(71) SOLICITANTE (S)		
Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BARCELONA- c/.San Antonio Ma Claret, 173		
(72) INVENTOR (ES)		
D. Romeo Andreoli Rovati D. Xavier Cirera Dotti		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Pedro SUGRAÑES MOLINE, Agte. Of. Prop. Ind. BARCELONA-Provenza, 304		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un procedimiento para la obtención del 2-(2'-hidroxietoxi)etil-N-( $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -trifluoro-m-toluil)-antranilato, (I).



producto con acción antiinflamatoria y excelente absorción percutánea. Dentro del grupo de los compuestos antiinflamatorios derivados del ácido antranílico, de los que el ácido flufenámico es el que presenta la estructura con mayor actividad, se caracteriza el derivado I por la presencia de la agrupación  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  como sustituyente del grupo carboxílico. La estructura alcohol-éter-éster confiere a la molécula una elevada lipofilia, capacitándola para su penetración en la piel intacta. El compuesto I, cuando se administra por vía tópica, carece de otras acciones farmacológicas. En los estudios farmacológicos realizados con I comparándolo con otras sustancias antiinflamatorias, ha demostrado poseer una actividad superior a la del ácido acetilsalicílico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, etc., pero inferior a la de la indometacina. Las propiedades farma-

10

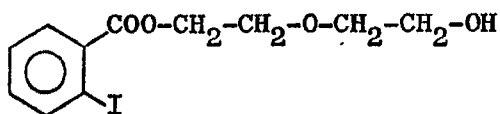
15

20

cológicas de I, cuando se administra por vía tónica, no van acompañadas de los efectos toxicológicos y ulcerogénicos propios de las sustancias antiinflamatorias. Por tanto, el compuesto I aventaja a estas sustancias, ya sea por potencia  
5 farmacodinámica, ya sea por ausencia de acciones nocivas. Sin embargo, la principal característica del compuesto I es su excelente biodisponibilidad cuando se administra por vía tónica, alcanzándose elevados niveles sanguíneos y una acumulación en las zonas inflamadas superior a la que se produce  
10 cuando se administra por vía oral.

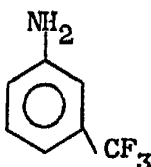
El 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-N-( $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -trifluoro-m-toluil)-antranilato, (I), se obtiene por reacción del 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-o-yodobenzoato, (II).

15



II

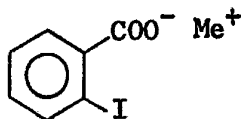
con el 3-aminobenzotrifluoruro, (III),



III

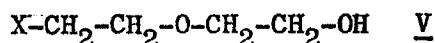
empleando cobre-bromo como catalizador.

El 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-o-yodobenzoato, (II),  
20 se obtiene por reacción de la sal de un metal alcalino del ácido o-yodobenzoico, (IV),



IV

Donde Me puede ser: Na, K, Li  
con el 2-(2'-haloetoxi)-etanol, (V),



Donde X puede ser: Cl, Br, I

5 empleando un disolvente apropiado como dimetilformamida y  
dimetilsulfóxido.

Una vez descrita la esencialidad del procedimien-  
to se cita a continuación un ejemplo ilustrativo pero no li-  
mitativo del procedimiento, industrializable, en el que se  
10 utilizan cantidades mayores que las descritas en el indicado  
ejemplo.

Ejemplo:

A.- Preparación del 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-o-yodo-  
benzoato, (II).

15 En un matraz de 500 cc. se introducen 60g (0,21  
moles) de 2-yodobenzoato potásico, 26,1g (0,21 moles) de la  
clorhidrina del dietilenglicol y 250 ml de dimetilformamida.  
La mezcla resultante se hierve a reflujo durante tres horas  
después de las cuales se elimina el ClK formado por filtra-  
20 ción. A continuación se evapora la dimetilformamida a presión  
reducida (rotavapor). Se obtiene un producto amarillento acei-  
toso y transparente que pesa 53g (79%) y que presenta las si-  
guientes propiedades,

CCF - Mancha única en diversos eluyentes

Los espectros de IR y R.M.N. son congruentes con la estructura del producto II.

B.- Preparación del 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-N-( $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -trifluoro-m-toluil)-antranilato, (I).

5 En un matraz de 500 cc. de 3 bocas provisto de un eficiente agitador y refrigerante de reflujo se introducen 33,6g (0,1 moles) de 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-o-yodobenzoato, (II), 19,6g (0,15 moles) de 3-aminobenzotrifluoruro, 100 ml de nitrobenceno anhidro, 13,8g (0,1 moles) de carbo-

10 nato potásico finamente dividido y 0,5g de cobre-bromo en polvo. La mezcla se refluje con enérgica agitación de modo que el nitrobenceno refluja suavemente durante 24 horas. A continuación se elimina el nitrobenceno por destilación a presión reducida. El crudo obtenido se disuelve en benceno,

15 se lava con agua, ácido clorhídrico del 20% y agua, se hierve media hora sobre carbón activo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida (rotavapor). Se obtiene 18,8g (51%) de un aceite amarillento que presenta las siguientes propiedades,

20 Caracteres físicos:

El espectro I.R. presenta como información más específica, la presencia de las siguientes bandas de absorción:

	3500-3200	:	grupo OH
	3322	:	grupo NH <sub>2</sub>
25	2950 } 2925 }	:	grupos - CH - alifáticos
	1688	:	grupo carbonilo (C=O)
	1585	:	zona de vibración del esqueleto

	1525	:	anillo fenílico
	1455	}	: deformación del grupo CH <sub>2</sub>
	1335		
5	1260	}	: unión éster C-O-C
	1232		
	1165	:	grupo CF <sub>3</sub>
	1125	:	unión éter C-O-C
10	1085	}	: unión alcohol C-O
	1070		

El espectro de RMN en cloroformo deuterado a 35°C, presenta las siguientes señales:

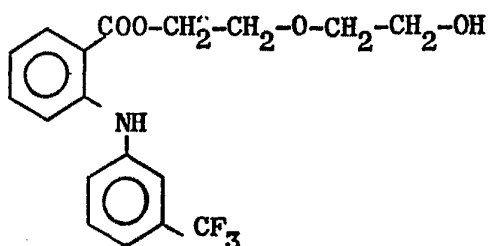
- 15 (a) 2,45 (singulete) hidrógeno del grupo OH
- (b) 3,45-4,05 (multiplete) hidrógenos -OCH<sub>2</sub>
- (c) 4,45 (triplete) hidrógenos -COO-CH<sub>2</sub>
- (d) 6,60-6,94 (multiplete) hidrógenos del grupo trifluor-m-toluil.
- 20 (e) 7,18-7,62 (multiplete) hidrógenos del grupo trifluor-m-toluil y del resto
- (f) 7,96 (doblete) hidrógenos del resto antranilato
- (g) 9,45 (singulete) hidrógeno del grupo -N-H

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de cualquier modificación de detalle en cuanto no altere a su principio fundamental sin variarse su propia esencialidad, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, de acuerdo con las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

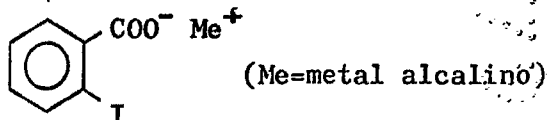
Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1º. Procedimiento para la obtención de un derivado antranílico del dietilenglicol, el 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-  
5 N-( $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -trifluoro-m-toluil)-antranilato,

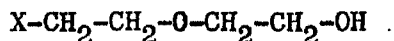


caracterizado porque se hace reaccionar una sal de un metal alcalino del ácido 2-(2'-hidroxietoxi)etil-yodobenzoico.

10

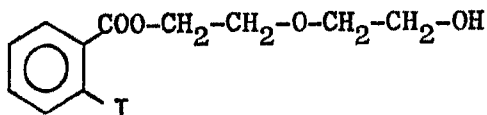


con el 2-(2'-haloetoxi)etanol

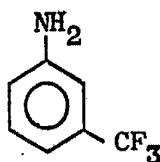


donde X es un halógeno, en un disolvente inerte adecuado, obteniéndose el 2-(2'-hidroxietoxi)-etil-o-yodobenzoato,

15



el cual a su vez se hace reaccionar con el 3-aminobenzo-  
trifluoruro,



2º.-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO  
5 ANTRANILICO DEL DIETILENGLICOL"

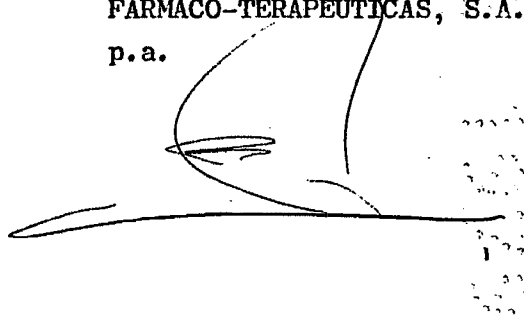
Consta la presente memoria de siete hojas foliadas  
y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 3 de Julio de 1978

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES  
FARMACO-TERAPEUTICAS, S.A.

p.a.

10



A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the printed name of the company.